

症 例 報 告

虫垂原発複合型腺神経内分泌癌の一治験例

近 藤 朝 美¹⁾, 湯 浅 康 弘¹⁾, 沖 津 宏¹⁾, 蔵 本 俊 輔¹⁾, 松 本 大 資¹⁾,
古 川 尊 子¹⁾, 松 岡 裕¹⁾, 木 原 歩 美¹⁾, 石 倉 久 嗣¹⁾, 木 村 秀¹⁾,
阪 田 章 聖¹⁾, 桑 山 泰 治²⁾, 山 下 理 子³⁾, 藤 井 義 幸³⁾, 沖 津 奈 都⁴⁾

¹⁾徳島赤十字病院外科

²⁾同院 消化器内科

³⁾同院 病理部

⁴⁾田岡病院外科

(平成24年3月6日受付) (平成24年4月16日受理)

症例は52歳の男性。心窩部痛を主訴に来院した。下部消化管内視鏡検査にて盲腸に約4 cm程度のSMT様隆起を認め、生検にて印環細胞癌と診断された。上部消化管内視鏡検査、CT、PETで全身検索を行ったが盲腸と上行結腸以外に明らかな病変を指摘できず、腫瘍マーカーの増高もなかった。腹腔鏡下に観察すると、腹腔内に高度の腹膜播種を認めた。特に虫垂周囲の播種の程度が強く、回盲部の高度狭窄所見を認め、原発巣と考えた。回盲部切除を施行し、術後経過は良好であった。病理診断は、虫垂原発印環細胞癌、SE、N2、M0、P3、pStage IVであった。mFOLFOX6にて術後化学療法を開始したが、2サイクル目でアレルギー反応が出現したため、Pmab/CPT-11に変更した。10日後、悪寒と発熱が出現、翌日よりショック状態となり、CTにてfree airを認めた。手術にても救命は困難と考えられ緩和ケアの方針とし、同日死亡確認。死因は癌穿孔に伴う腹膜炎と考えられた。

索引用語：虫垂原発印環細胞癌，術後化学療法，Panitumumab

虫垂原発印環細胞癌は虫垂癌の約0.4%を占めるに過ぎない極めてまれな疾患であり、診断に難渋することが多い。化学療法に対する統一的な見解も得られておらず、今後症例の集積と治療法の確立が期待される。今回、わ

れわれは診断と術後化学療法に難渋した虫垂原発印環細胞癌の一例を経験したので報告する。

症 例

患者：52歳男性

主訴：心窩部痛，体重減少

既往歴：特になし

現病歴：数ヶ月前から出現した心窩部痛・体重減少の精査目的に当院消化器科を受診

嗜好歴：飲酒・喫煙なし

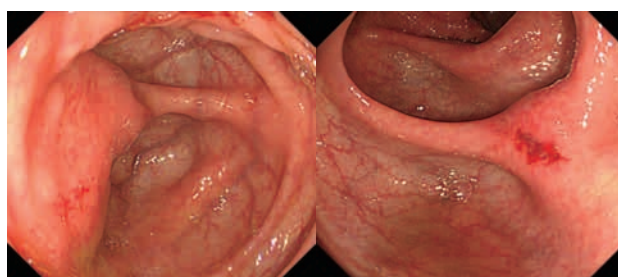
家族歴：父・母肺癌

来院時現症：身長168cm，体重52kg（1ヵ月で4 kg減），眼瞼結膜：貧血なし，眼球結膜：黄染なし，呼吸音：清，心音：整・雑音なし，腹部：平坦・軟，圧痛なし，腸蠕動音聴取，下腿浮腫なし

血液検査所見：特記すべき異常なく，腫瘍マーカー（CEA，CEA-S，CA19-9，CA72-4，AFP）の増高も認めなかった。

下部消化管内視鏡検査（図1）：盲腸および上行結腸に硬いSMT様隆起を認めた。それぞれから生検を施行したところ，Group V（sig）であった。

注腸造影（図2）：盲腸にSMT様隆起を認め，終末回



盲腸 上行結腸

図1：下部消化管内視鏡検査

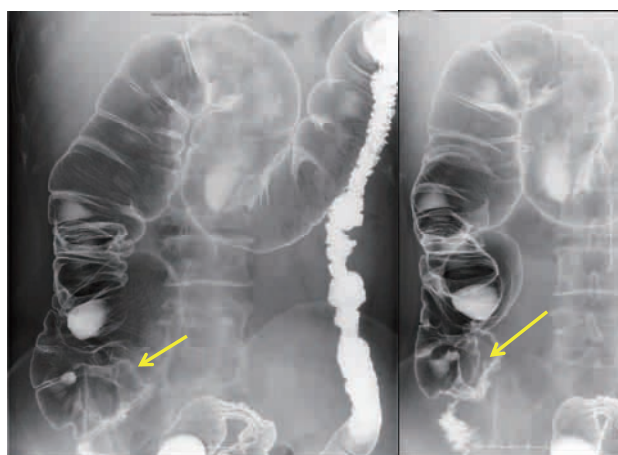


図2：注腸造影

腸は造影された。上行結腸の病変は指摘できなかった。腹部CT（図3）：原発巣と考えられた虫垂は膿瘍を形成しており、腸間膜および腹膜の濃度上昇を認め、播腫が示唆された。骨盤内には少量の腹水を認めた。

PET-CT（図4）：PET-CTにて虫垂にはSUVmax2.4の集積を認め、それ以外に原発を示唆する所見は認めなかった。虫垂原発印環細胞癌および上行結腸転移、腹膜播腫が疑われた。回盲部狭窄をきたす可能性があったため、外科紹介となり、手術を施行した。

手術所見（図5）：腹腔鏡にて腹腔内を観察すると、右下腹部を中心に高度の腹膜播腫を認めた。上腹部には癒着なく、明らかな肝転移も認めなかった。特に虫垂周囲の播腫の程度が強く、漿膜の陥入や固着もあり、原発巣と考えた。治癒切除は不可能であったが、回盲部狭窄をきたしており、また診断的治療になると考えたため、腹腔鏡下回盲部切除及びD2郭清を施行した。

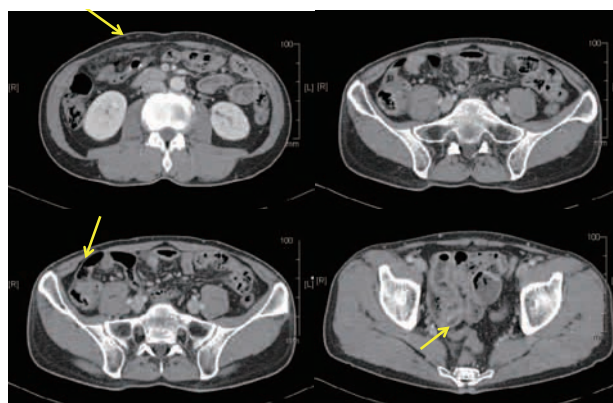


図3：腹部CT

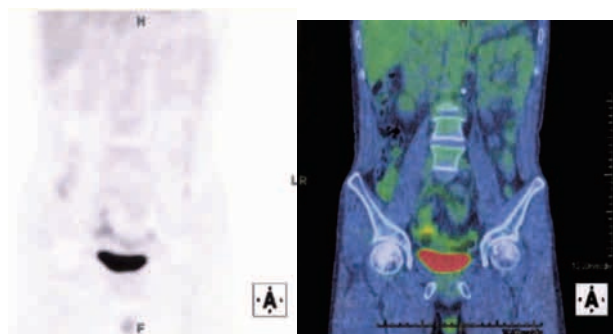


図4：PET-CT

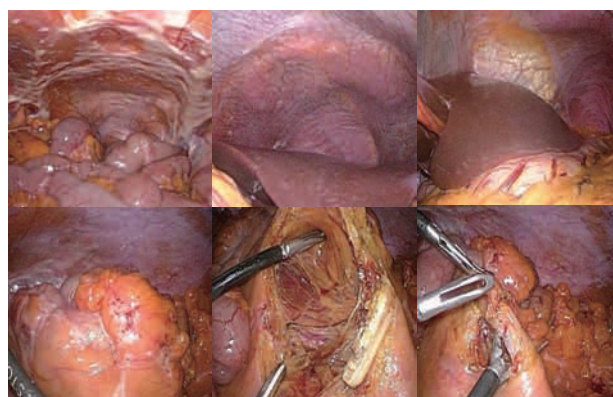


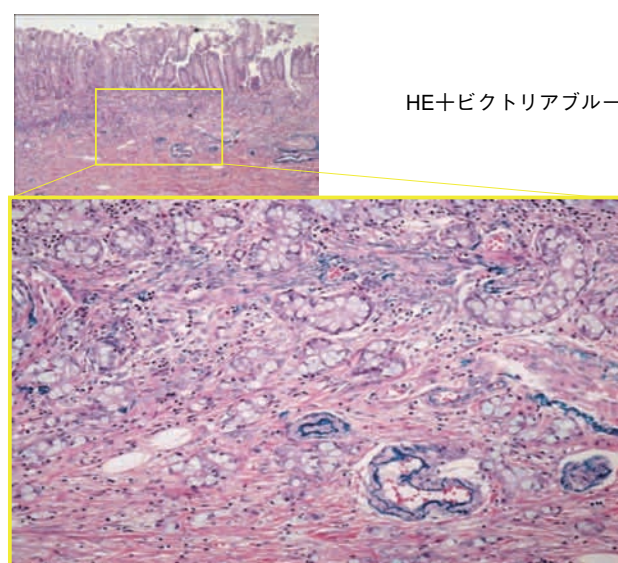
図5：腹腔鏡下回盲部切除，D2郭清

切除標本（図6）：肉眼的には5型で、壁深達度はSEと思われた。

病理標本（図7）：Adenocarcinoma, muc>sig, pSE, sci, INFc, ly2, v2, pN2であった。漿膜までびっしりと、



図6：切除標本



HE+ピクトリアブルー

図7：病理標本

Adenocarcinoma. muc>sig, pSE, sci, INFc, ly2, v2, pN2

胚細胞腫瘍と印環細胞が混在して認められた。また、リンパ節内にも印環細胞を多数認め、リンパ節転移も高度であった。

免疫染色(図8)：クロモグラニンA陰性、シナプトフィジン陽性、Ki-67指数>20%であった。神経内分泌系の性格を併せ持った胚細胞性腫瘍、印環細胞癌の混在であり、神経内分泌腫瘍新分類では複合型腺神経内分泌癌(MANEC)と最終診断した。

術後経過：術後経過は良好で、術後10日で退院した。退院後約3週間でmFOLFOX6を開始した。2サイクル施行したが、grade3のアレルギー様皮疹を認めたため中止した。以後はCPT-11/Panitumumabに変更したが、1

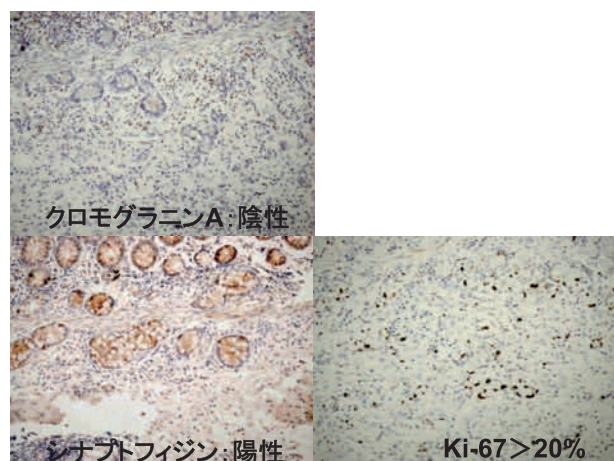


図8：免疫染色

クール day10に、悪寒を伴う発熱を主訴に当院救急外来を受診した。白血球が $1420/\mu\text{L}$ と高度に低下しており、CRPは 23.75mg/dL と高値であった。化学療法に伴う発熱性好中球減少症と考え、入院にて抗生剤(CZOP3g/day)とG-CSF投与を開始したが、翌日より血圧低下を認めた。腹痛の訴えはほとんどなかったが、発熱源検索のため腹部CTを施行した。Free airを大量に認め、腹腔内脂肪組織のdensity上昇を認めた。消化管穿孔が考えられた。手術にても救命は困難と考えられ、本人・家族と相談の結果、緩和医療を開始したが、急速に状態は悪化し同日死亡確認した。死因は腫瘍部の穿孔による腹膜炎とした。病理解剖は同意が得られなかった。

考 察

原発性虫垂癌はまれな疾患であり、1882年にBerger¹⁾により初めて報告された。本邦では、全大腸癌の0.3～2.4%、切除虫垂の0.02～0.5%と報告されている²⁾。大腸癌取扱い規約において、その組織型は、粘液嚢胞腺癌(mucinous cystadenocarcinoma)、腺癌(adenocarcinoma)、その他の癌に分類され、印環細胞癌は「その他の癌」に分類される³⁾。米国における虫垂癌の検討⁴⁾によると、印環細胞癌の頻度は全虫垂癌の0.43%に過ぎず、虫垂原発印環細胞癌は極めてまれな疾患であると言える。

今回、われわれが医学中央雑誌(1983～2012年、キー

ワードは「虫垂」,「印環細胞癌」で検索しえた詳細が明らかな文献報告例は自験例を含め12例であった⁵⁻¹³⁾。これらについて臨床的検討を行った。性別は男性7例,女性5例で,年齢は32~84歳(平均62歳)であった。術前に虫垂印環細胞癌と診断されたのは3例のみであり,7例は虫垂炎の診断で手術が施行され,術後病理組織検査にて虫垂印環細胞癌であったと判明している。残り2例は虫垂・回盲部腫瘍という診断しか得られておらず,虫垂癌の術前診断の困難さを表している。この要因として,虫垂炎症状で発症する人が多いこと,びまん浸潤型が多く虫垂開口部に腫瘍を認めないことが多く内視鏡検査での診断が困難であること等が考えられる。初診時の組織学的病期に関しては,深達度がSMまでの症例は1例のみであり,ほとんどが進行癌であった。腹膜播腫も12例中5例(42%)と高率に認めた。

診断確定後の手術術式に関して統一した見解は得られていないが,虫垂癌においては,深達度に応じてリンパ節郭清を伴う回盲部切除,結腸右半切除を推奨する報告¹⁴⁾がある。虫垂切除術のみ施行した症例の5年生存率が20%であるのに対し,結腸右半切除術を行うことで63%にまで改善させうるとも報告されている¹⁵⁾が,粘膜内癌では虫垂切除のみで十分ともいわれている¹⁶⁾。今回の検討でも,深達度SMの1症例は虫垂切除のみ,その他の進行癌11例では,10例でリンパ節郭清を伴う回盲部切除,1例で結腸右半切除が選択されていた。本症例においては,特に虫垂周囲の播腫の程度が強く,漿膜の陥入や固着も認めたため,原発巣は虫垂と考えられたが,小腸・結腸に全域にわたり高度の腹膜播腫を認め,治療切除は困難と判断した。しかし,回盲部が閉塞しかっていたこと,また診断的治療になると考えたことから,回盲部切除・D2郭清を施行した。吻合部に播腫巣が存在する形とならざるを得なかった。

虫垂原発印環細胞癌に対する化学療法に関しては,症例数が少ないこともあり,標準治療としては統一した見解は得られていない。今回の検討では,自験例を除き6例に化学療法が施行されており,そのうち5例はMMCや5-FU/1-LV,5-DFURが選択され,近年の1症例では大腸癌治療ガイドライン¹⁷⁾に準じてFOLFOX療法が

選択されていた。本症例においても,mFOLFOXを選択したが,2サイクル目でアレルギー様の皮疹がgrade3(有害事象判定は,Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)に準拠)となったため中止した。術中所見では切除部以外にも今後閉塞を起こしかねない部分を複数認めていたことから分子標的薬による治療を行うこととした。高度播腫を認めたことからbevacizumabの適応ではないと判断し,Kras野生型であったことから,穿孔のリスクに関して十分なインフォームド・コンセントを行った上でpanitumumab/CPT-11を開始した。しかし,1クールday10に消化管穿孔をきたし,その翌日に死亡した。穿孔の原因については不明であるが,手術時に吻合部に癌が存在する形となった他,小腸・結腸全体に高度腹膜播腫を認めており,癌の関与が示唆された。

PanitumumabはKRAS野生型で有用性が示されている¹⁷⁾が,bevacizumab,cetuximabおよびpanitumumabの有効性や安全性を直接比較した結果は報告されておらず,使い分けの明確なコンセンサスは得られていない。本症例では,標準治療のFOLFOXが継続できず,分子標的薬を併用するかどうかも含め化学療法選択に苦慮した。

また,病理組織学的検査により,本症例は2010年WHO分類による神経内分泌腫瘍新分類では複合型腺神経内分泌癌(Mixed adenoneuroendocrine carcinoma:MANEC)と最終診断した。新分類は,従来の病理組織学的分化度や血管浸潤や転移の有無などの生物学的悪性度による分類とは異なり,増殖(核分裂像数とKi-67指数)に基づいて膵・消化管腫瘍を統一して分類している。内分泌系の性質と表現型を有する膵・消化管腫瘍を“Neuroendocrine Neoplasms (NEN)”と総称し,NENは,高分化型のNET(neuroendocrine tumor)と低分化型のNEC(neuroendocrine carcinoma)に大別される。その他,同一病巣内に内分泌細胞腫瘍と腺癌が共存する複合型腺神経内分泌癌,過形成・前腫瘍病変(Hyperplastic and preneoplastic lesions)もNENに含まれる。同一病巣内に内分泌細胞腫瘍と腺癌,腺腫,異型上皮などを共存する頻度は,胃では3~13%,腸では2.5~20%であった

とする報告や^{18,19)}，対象を内分泌細胞腫瘍から内分泌細胞癌に限定すると一般組織型腺癌の共存が67%と高率にみられるとする報告²⁰⁾もあり，複合型腺神経内分泌癌の頻度は高いものと予想される。その発生過程については興味深いところであり，今後の症例の集積に期待する。

文 献

- 1) Berger, A.: Ein Fall von Krebs des Wurmfortsatzes. Berl Klin Woche, 19: 616-618, 1882
- 2) 木村忠弘, 水野照久, 印牧武人: S状結腸癌を併存した虫垂粘液嚢胞癌の1例. 日消外会誌, 18: 2077-2080, 1995
- 3) 大腸癌研究会 編: 大腸癌取り扱い規約. 第6版. 金原出版. 東京, 1998
- 4) McCusker, M. E., Cote, T. R., Clegg, L. X., Sobin, L. H., *et al.*: Primary malignant neoplasms of appendix, a population-based study from the surveillance, epidemiology and end-results program, 1973-1998. Cancer, 94: 3307-3312, 2002
- 5) 山田治樹, 江口英雄, 藤井秀樹, 飯野弥 他: 虫垂原発印環細胞癌の1例. 日臨外会誌, 62: 1222-1227, 2001
- 6) 興石直樹, 木嶋泰興: 虫垂原発印環細胞癌の1例. 日本大腸肛門病会誌, 57: 23-27, 2004
- 7) 島田和典, 中島信一, 伊藤章, 後藤正宣 他: 虫垂原発印環細胞癌の1例. 臨外, 58: 1395-1398, 2003
- 8) 高塚聡, 山本篤, 高垣敬一: 虫垂憩室穿孔で発見された虫垂癌の1例. 日消外会誌, 33: 1710-1713, 2000
- 9) 丸太和夫, 棗雅子, 堀高史朗, 石塚大輔 他: 術前診断可能であった虫垂印環細胞癌の1例. 日消誌, 97: 580-584, 2000
- 10) 秋山有史, 青木毅一, 中屋勉, 藤原久貴 他: 虫垂原発印環細胞癌の2例. 日臨外会誌, 65: 2598-2962, 2004
- 11) 平能康充, 野澤寛, 平野誠, 原拓央 他: 虫垂原発印環細胞癌の1例. 日消外会誌, 39: 373-376, 2006
- 12) 岩槻政晃, 片渕茂, 芳賀克夫, 山下眞一 他: 虫垂原発印環細胞癌の1例. 日消外会誌, 39: 1424-1428, 2006
- 13) 田中雅之, 松尾達也, 森大輔, 原田貞美 他: 虫垂炎症状で発症した虫垂原発印環細胞癌の1例. 日消外会誌, 43: 1276-1281, 2010
- 14) Deans, G. T., Spence, A. J.: Neoplastic lesions of the appendix. Br. J. Surg., 82: 299-306, 1995
- 15) Hesketh, K. T.: The management of primary adenocarcinoma of the vermiform appendix. Gut, 4: 158-168, 1963
- 16) 眞次康弘, 中塚博文, 豊田和弘, 小川尚之 他: 原発性虫垂癌の5例. 日消外会誌, 34: 1452-1456, 2001
- 17) 大腸癌研究会 編: 大腸癌治療ガイドライン. 医師用2010年版. 金原出版. 東京, 2010
- 18) Klappenbach, R. S., Kurman, R. J., Sinclair, C. F., James, L. P., *et al.*: Composite carcinoma-carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. Am. J. Clin. Pathol., 84: 137-143, 1985
- 19) 渡辺英伸: 非癌胃粘膜, 胃腺腫および胃癌内の嗜銀細胞. 癌の臨, 20: 519-535, 1974
- 20) Iwahuchi, M., Watanabe, H., Ishihara, N., Enjoji, M., *et al.*: Neoplastic endocrine cells in carcinomas of the small intestine. Hum. Pathol., 18: 185-194, 1987

A Case of Primary Mixed adenoneuroendocrine carcinoma of the Appendix

Asami Kondo¹⁾, Yasuhiro Yuasa¹⁾, Hiroshi Okitsu¹⁾, Shunsuke Kuramoto¹⁾, Daisuke Matsumoto¹⁾, Takako Furukawa¹⁾, Yutaka Matsuoka¹⁾, Ayumi Kihara¹⁾, Hisashi Ishikura¹⁾, Suguru Kimura¹⁾, Akihiro Sakata¹⁾, Yasuharu Kuwayama²⁾, Michiko Yamashita³⁾, Yoshiyuki Hujii³⁾, and Natsu Okitsu⁴⁾

¹⁾*Division of Surgery, Tokushima Red Cross Hospital, Tokushima, Japan*

²⁾*Division of Gastroenterology, Tokushima Red Cross Hospital, Tokushima, Japan*

³⁾*Division of Pathology, Tokushima Red Cross Hospital, Tokushima, Japan*

⁴⁾*Division of Surgery, Taoka Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

A 52-year-old man visited our hospital because of epigastralgia. The colonoscopic examination revealed an about 4 cm-protruded lesion like SMT on the appendix and findings of the biopsy specimen were compatible with the diagnosis of signet ring cell carcinoma. The primary lesion was unknown by upper gastrointestinal endoscopy, CT and PET, and the tumor markers were normal level. At laparotomy, severe peritoneal metastasis was revealed in the abdominal cavity, especially appendix. Severe stenosis of ileocecum was found, so we conducted ileocecal resection. The histopathological diagnosis was primary signet ring cell carcinoma of appendix, SE, N2, M0, P3, pStage IV. Postoperatively mFOLFOX was started, but allergic reaction was seen after 1 cycle. We started Panitumumab/CPT-11 and the patient attended our emergency department with shivering chill and fever on treatment day10. The next day he became shock state and CT revealed free air. Operation might not save his life and we started supportive care. He died on the day. The cause of his death was peritonitis by cancer perforation.

Key words : primary signet ring cell carcinoma, postchemotherapy, panitumumab